

Patent Abstracts of Japan

PUBLICATION NUMBER : 09278737
PUBLICATION DATE : 28-10-97

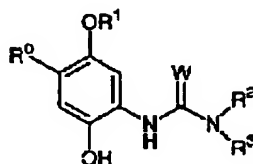
APPLICATION DATE : 13-02-97
APPLICATION NUMBER : 09028583

APPLICANT : TANABE SEIYAKU CO LTD;

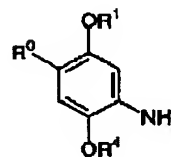
INVENTOR : SAITO KEIKO;

INT.CL. : C07C275/34 A61K 31/155 A61K 31/17
A61K 31/17 A61K 31/445 A61K 31/495
C07C273/02 C07C277/08 C07C279/18
C07C335/18

TITLE : PHENOL DERIVATIVE AND ITS
PRODUCTION



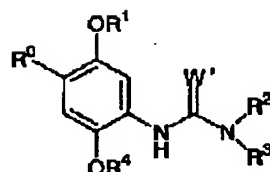
I



II



III



IV

ABSTRACT : PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a new phenol derivative having excellent lipid peroxidation suppressive activity and macrophage foaming suppressive activity, and useful for preventing/treating ischemic cardiopathy, etc., by reaction of a specific compound with phosgene and so forth.

SOLUTION: This new phenol derivative is expressed by formula I [R^0 is H, a lower alkyl or a lower alkoxy; R^1 is a lower alkyl; W is O, S or NR^5 (R^5 is H, a lower alkyl, etc.); R^{21} is a substituted alkyl; R^3 is H or a (substituted) lower alkyl], e.g. 2-{3-[2-(4-ethoxycarbonyl methoxyphenyl)ethyl]ureido}-4- methoxyphenol. The phenol derivative is obtained by reaction of a compound (salt) of formula II (R^4 is an OH-protecting group) with phosgene, triphosgene or thiophosgene followed by reaction with a compound of formula III to form a compound of formula IV, then eliminating protecting group therefrom.

COPYRIGHT: (C)1997,JPO

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-278737

(43) 公開日 平成9年(1997)10月28日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 C 275/34		9451-4H	C 0 7 C 275/34	
A 6 1 K 31/155	AD S		A 6 1 K 31/155	AD S
31/17	AB S		31/17	AB S
	AB X			AB X
31/445	AB Q		31/445	AB Q
審査請求 未請求 請求項の数 5 O L (全 13 頁) 最終頁に続く				

(21) 出願番号 特願平9-28583

(22) 出願日 平成9年(1997)2月13日

(31) 優先権主張番号 特願平8-28843

(32) 優先日 平8(1996)2月16日

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000002956

田辺製薬株式会社

大阪府大阪市中央区道修町3丁目2番10号

(72) 発明者 鈴木 利一

埼玉県浦和市原山2-33-8 浦和パーク

ハイツ 8-208

(72) 発明者 大水 博

京都府京都市中京区壬生坊城町48番地の3

壬生坊城第二団地2-308

(72) 発明者 橋村 吉正

埼玉県浦和市本太5丁目23番10号 本太ハ

イツ303

(74) 代理人 弁理士 箕浦 繁夫

最終頁に続く

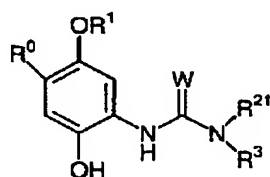
(54) 【発明の名称】 フェノール誘導体及びその製法

(57) 【要約】

【課題】 本発明は、医薬として有用なフェノール誘導体、その塩及びその合成法を提供するものである。

【解決手段】 本発明は、一般式〔I-A〕

【化20】



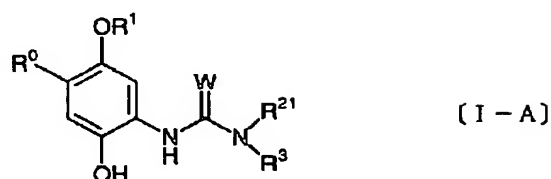
〔I-A〕

(式中、R⁰は水素原子等を表し、R¹は低級アルキル基を表し、Wは酸素原子等を表し、R²¹は置換基を有するアルキル基を表し、R³は水素原子又は置換基を有していてもよい低級アルキル基を表すか、あるいは、R²¹とR³が互いに末端で結合して隣接する窒素原子と共に含窒素複素環式基を形成する。)で示されるフェノール誘導体、その薬理的に許容しうる塩及びその製法である。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式〔I-A〕

【化1】

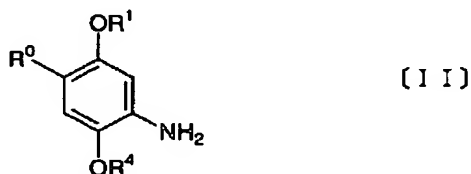


(式中、R⁰は水素原子、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を表し、R¹は低級アルキル基を表し、Wは酸素原子、硫黄原子又はNR⁵、R⁵は水素原子、低級アルキル基、アリール基、水酸基又は低級アルコキシ基を表し、R²¹は置換基を有するアルキル基を表し、R³は水素原子又は置換基を有していてもよい低級アルキル基を表すか、あるいは、R²¹とR³が互いに末端で結合して隣接する窒素原子と共に含窒素複素環式基を形成する。)で示されるフェノール誘導体及びその薬理的に許容しうる塩。

【請求項2】 R⁰が水素原子であり、R¹がメチル基であり、Wが酸素原子である請求項1記載の化合物。

【請求項3】 一般式〔I I〕

【化2】



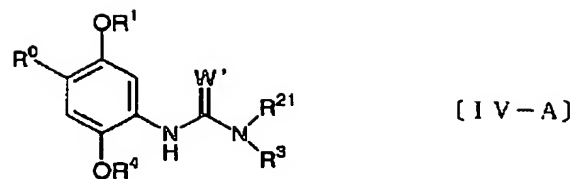
(式中、R⁰は水素原子、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を表し、R¹は低級アルキル基を表し、R⁴は水酸基の保護基を表す。)で示される化合物又はその塩とホスゲン、トリホスゲン又はチオホスゲンを反応させ、次いで一般式〔I I I-A〕

【化3】



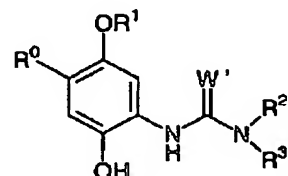
(式中、R²¹は置換基を有するアルキル基を表し、R³は水素原子又は置換基を有していてもよい低級アルキル基を表すか、あるいは、R²¹とR³が互いに末端で結合して隣接する窒素原子と共に複素環式基を形成する。)で示される化合物と反応させ、得られる一般式〔I V-A〕

【化4】



(式中、W'は酸素原子又は硫黄原子を表し、R⁰、R¹、R²¹、R³及びR⁴は前記と同一意味を有する。)で示される化合物の保護基を除去することを特徴とする一般式

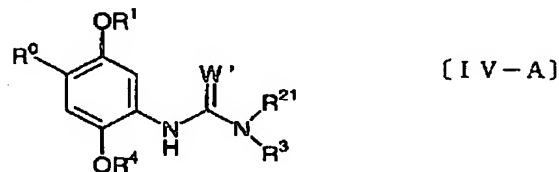
【化5】



(式中、R⁰、R¹、W'、R²¹及びR³は前記と同一意味を有する。)で示される化合物の製法。

【請求項4】 一般式〔I V-A〕

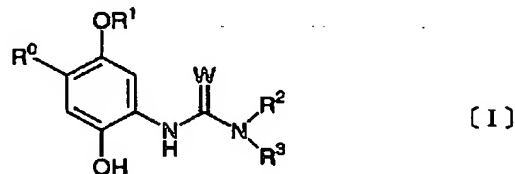
【化6】



(式中、R⁰は水素原子、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を表し、R¹は低級アルキル基を表し、W'は酸素原子又は硫黄原子を表し、R²¹は置換基を有するアルキル基を表し、R³は水素原子又は置換基を有していてもよい低級アルキル基を表すか、あるいは、R²¹とR³が互いに末端で結合して隣接する窒素原子と共に複素環式基を形成し、R⁴は水酸基の保護基を表す。)で示される化合物。

【請求項5】 一般式〔I〕

【化7】



(式中、R⁰は水素原子、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を表し、R¹は低級アルキル基を表し、Wは酸素原子、硫黄原子又はNR⁵、R⁵は水素原子、低級アルキル基、アリール基、水酸基又は低級アルコキシ基を表し、R²及びR³は同一又は異なって水素原子又は置換基を有していてもよいアルキル基を表すか、あるいは、R²とR³が互いに末端で結合して隣接する窒素原子と共に

含窒素複素環式基を形成する。)で示されるフェノール誘導体及びその薬理的に許容しうる塩を有効成分とする医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は新規なフェノール誘導体及びその製法に関する。

【0002】

【従来の技術】近年の生活水準の向上及び食生活の西洋化等に伴う、高カロリー・高コレステロールを多く含む食生活への変化並びに全人口に於ける高齢層の割合の増加等の原因によって、血管中のコレステロールの沈着量に起因する動脈硬化、心筋梗塞等、虚血性心疾患の疾病が増加し社会問題化している。

【0003】これまでも、血中のコレステロール量を低下させる薬剤の開発が行われてきたが、消化管でのコレステロールの吸収及び血管壁でのコレステロールの沈着を抑制するもの、あるいは動脈硬化病巣そのものを退縮させる薬剤は未だ見いだされていない。

【0004】ところで、動脈硬化発症の初期病変として、単球/マクロファージ由来泡沫細胞の血管内皮下への集積が認められている。泡沫細胞への脂質の蓄積は、1) 血中の低密度リポ蛋白質(LDL)が血管内皮細胞下で化学的修飾を受け、スカベンジャー受容体を介して単球/マクロファージに取り込まれる、2) 取り込まれた、酸化修飾を受けたLDL中のコレステロールエステルはライソゾーム内で加水分解され、生成された遊離コレステロールは細胞質へ転送される、3) そこでアシルコエンザイムAコレステロールアシルトランスフェラーゼ(ACAT)によって再エステル化を受け、脂肪滴として蓄積し、粥状動脈硬化病変である泡沫細胞を形成する。従って、このACATの作用を阻害することによりコレステロールの生体内への取り込み抑制、さらにはコレステロールエステルの生成を抑制することが可能である。

【0005】かかるACAT阻害活性を有する化合物としては、例えば特開平2-188568号公報、特開平2-92950号公報に記載されているものの、これらに示された化合物はACAT阻害作用は有するが、粥状動脈硬化病変の形成に重要なマクロファージの泡沫化を惹起するLDLの酸化修飾については特に効果は示されていない。

【0006】ところで、粥状動脈硬化病変の形成に重要な役割を演じている泡沫細胞は、酸化修飾を受けたLDLがマクロファージに取り込まれた結果、そのマクロファージが泡沫化したものである。このように酸化修飾を受けたLDLがマクロファージの泡沫化の原因であり粥状動脈硬化病変の形成に重要な役割を演じていることはDiane W. Morel等によって報告されている。(ARTERIOSCLEROSIS、4巻 35

7-364頁、1984)。さらには、上記LDLの酸化修飾を防ぐことにより動脈硬化病変の退縮が起こることが、TORUKITA等の報告(Proc Natl Acad Sci USA、84巻、5928-5931頁、1987)で明らかにされている。従って、上記したACAT阻害作用に加えてLDLの酸化修飾を抑制することは粥状動脈硬化病変の形成、拡大の防止、及びその退縮に極めて重要である。

【0007】一方、脂質過酸化反応がいかなる機序で細胞膜傷害、ひいては細胞死を導くかは完全には明らかにされていないが、かかる細胞傷害過程に活性酸素の産生亢進が重要な役割を担っている事は共通の認識として理解されている。さらに、活性酸素は脂質の過酸化のみならず、酵素や蛋白質の変性及び核酸の障害などを引き起こし、これらが様々な臓器障害の原因となることが知られている。例えば心臓においては、冠動脈の閉塞によって起こる心筋梗塞発作の初期では、心原性ショックや致死性不整脈などの重篤な状態に陥るため、初期治療には梗塞部位の血流再開のための再灌流療法(血栓溶解、経皮的冠形成(PTCA)、冠動脈バイパス手術(CABG等))が施行される。しかし最近、血行再開によって心筋組織障害の悪化が生じる虚血/再灌流障害と呼ばれる病態が注目されている。この発症機序の一つとして活性酸素の関与が報告されており、再灌流時に発生した酸素ラジカルは再灌流不整脈を惹起し、ATP産生障害に伴う細胞傷害や酵素蛋白活性増加に伴う細胞膜破壊によって心筋障害を来することが問題とされてきた。

【0008】

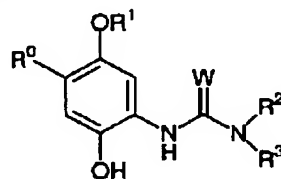
【発明が解決しようとする課題】本発明は、活性酸素を消去し、抗酸化作用を有することにより、動脈硬化、心筋梗塞、虚血/再灌流時の細胞傷害及び不整脈の抑制等に有効である新規なフェノール誘導体並びに該化合物を有効成分とする医薬組成物を提供するものである。また、本発明はこのような新規フェノール誘導体の製法をも提供するものである。

【0009】

【課題を解決するための手段】本発明は、一般式(I)

【0010】

【化8】



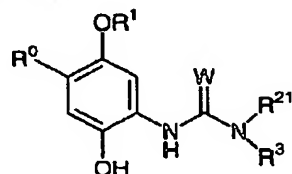
【I】

【0011】(式中、R⁰は水素原子、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を表し、R¹は低級アルキル基を表し、Wは酸素原子、硫黄原子又はNR⁵、R⁵は水素原子、低級アルキル基、アリール基、水酸基又は低級アルコキシ基を表し、R²及びR³は同一又は異なって水素原

子又は置換基を有していてもよいアルキル基を表すか、あるいは、 R^2 と R^3 が互いに末端で結合して隣接する窒素原子と共に含窒素複素環式基を形成する。)で示されるフェノール誘導体及びその薬理的に許容しうる塩を有効成分とする医薬組成物並びに一般式〔I-A〕

【0012】

【化9】



〔I-A〕

【0013】(式中、 R^0 は水素原子、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を表し、 R^1 は低級アルキル基を表し、Wは酸素原子、硫黄原子又は NR^5 、 R^5 は水素原子、低級アルキル基、アリール基、水酸基又は低級アルコキシ基を表し、 R^{21} は置換基を有するアルキル基を表し、 R^3 は水素原子又は置換基を有していてもよい低級アルキル基を表すか、あるいは、 R^{21} と R^3 が互いに末端で結合して隣接する窒素原子と共に含窒素複素環式基を形成する。)で示されるフェノール誘導体又はその薬理的に許容しうる塩に関する。

【0014】

【発明の実施の形態】フェノール誘導体〔I〕において、アルキル基上の置換基としては、例えばアリール基、含窒素複素環式基、アミノ基、水酸基等があげられ、またこれらの基は2つ以上アルキル基に置換していてもよい。

【0015】また、アルキル基上の置換基であるアリール基、含窒素複素環式基及びアミノ基並びに R^2 (R^{21})と R^3 が互いに末端で結合して隣接する窒素原子と共に形成する含窒素複素環式基はさらに1個以上の基で置換されていてもよく、このような置換基としては、カルボキシ低級アルコキシ基、低級アルコシカルボニル低級アルコキシ基、ジアリール低級アルキル基、ジアリール低級アルキリデン基、アリール基、低級アルキル基、アリール低級アルキル基、ジアリール低級アルコキシ基、等があげられる。

【0016】このうち、アリール基としてはフェニル基、ナフチル基等があげられるが、これらの基はさらにハロゲン原子、トリフルオロ低級アルキル基、低級アルコキシ基等で置換されていてもよい。

【0017】一方、含窒素複素環式基としてはピペラジニル基、ピペリジル基、ピロリジニル基、モルホリニル基等があげられる。

【0018】フェノール誘導体〔I〕のうち、薬効上好ましい化合物としては、 R^0 が水素原子であり、 R^1 がメチル基であり、Wが酸素原子である化合物があげられる。他の好ましい化合物としては、 R^2 がジアリール低

級アルキル基、ジアリール低級アルキル置換ピペラジニル基で置換された低級アルキル基、アリール置換ピペラジニル基で置換された低級アルキル基、 R^3 が水素原子であるか、 R^2 と R^3 が互いに末端で結合して隣接する窒素原子と共にジアリール低級アルキル置換ピペラジニル環を形成する化合物があげられ、より好ましい化合物としては、 R^2 がジフェニル低級アルキル基、ジフェニル低級アルキル置換ピペラジニル基で置換された低級アルキル基、ジ(フルオロフェニル)低級アルキル置換ピペラジニル基で置換された低級アルキル基、ハロゲノフェニル置換ピペラジニル基で置換された低級アルキル基、トリハロゲノフェニル置換ピペラジニル基で置換された低級アルキル基、フェニル置換ピペラジニル基で置換された低級アルキル基、低級アルコキシフェニル置換ピペラジニル基で置換された低級アルキル基であり、 R^3 が水素原子である化合物があげられる。

【0019】Wが NR^5 で表される場合の R^5 におけるアリール基としてはフェニル基、ナフチル基等があげられるが、Wとしては酸素原子及び硫黄原子が好ましく、とりわけ酸素原子が好ましい。

【0020】本発明に係るフェノール誘導体〔I〕には、不斉炭素に基づく光学異性体が存在し得るが、本発明はこれらの光学異性体およびその混合物をいずれも含むものである。

【0021】本発明に係るフェノール誘導体〔I〕は、遊離の形でも、また薬理的に許容し得る塩の形でも医薬用途に使用することができる。かかる薬理的に使用し得る塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩の如き無水酸塩、酢酸塩、フマル酸塩、シュウ酸塩、メタンスルホン酸塩の如き有機酸塩などがあげられる。また、カルボキシル基等の置換基を有する場合には塩基性塩(例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩又はカルシウム塩のごときアルカリ土類金属塩)としても用いることができる。

【0022】本発明に係るフェノール誘導体〔I〕及びその薬理的に許容し得る塩は、その分子内塩、付加物、錯体、溶媒和物あるいは水和物などをいずれも含む。

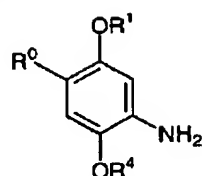
【0023】本発明に係るフェノール誘導体〔I〕もしくはその塩は経口的にも非経口的にも投与することができ、また常法により例えば、錠剤、顆粒剤、カプセル剤、散剤、注射剤、吸入剤のような適宜の医薬製剤として用いることができる。

【0024】投与量は、投与方法、患者の年齢・体重・状態あるいは疾患の程度により異なるが、通常1日当たりの投与量は、経口投与の場合は5~50mg/kg、非経口投与の場合は0.1~10mg/kgとするのが好ましい。

【0025】本発明の医薬組成物の有効成分であるフェノール誘導体〔I〕のうち、Wが酸素原子又は硫黄原子である化合物は、一般式〔I〕

【0026】

【化10】



〔I I〕

【0027】(式中、 R^4 は水酸基の保護基を表し、 R^0 及び R^1 は前記と同一意味を有する。)で示される化合物又はその塩とホスゲン、トリホスゲン又はチオホスゲンとを反応させ、次いで一般式〔I I I〕

【0028】

【化11】

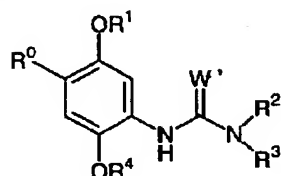


〔I I I〕

【0029】(式中、 R^2 及び R^3 は前記と同一意味を有する。)で示される化合物又はその塩と反応させ、得られる一般式〔I V〕

【0030】

【化12】



〔I V〕

【0031】(式中、 W' は酸素原子又は硫黄原子を表し、 R^0 、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は前記と同一意味を有する。)で示される化合物の保護基を除去することにより製造することができる。

【0032】化合物〔I I〕又はその塩とホスゲン、トリホスゲン又はチオホスゲンとの反応、及び引き続き化合物〔I I I〕又はその塩との反応は、塩基の存在下、適当な溶媒中又は無溶媒で実施することができる。塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、1, 8-ジアザビシクロ〔5. 4. 0〕-7-ウンデセン等を、また溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、アセトン、酢酸エチル、1, 2-ジクロロエタン等を好適に用いることができる。本反応は、 $-30 \sim 100^\circ\text{C}$ 、とりわけ $0 \sim 50^\circ\text{C}$ で好適に進行する。

【0033】また、上記反応により生成した化合物の保護基の除去は、保護基の種類に応じて常法に従って加水分解、酸処理、還元等の通常の方法で実施することができる。当該保護基としては、例えばメトキシメチル基の如きアルコキシアルキル基、アルコシカルボニル基、

アルキルカルボニル基、シリル基等があげられる。

【0034】かくして得られた目的物は更に相互変換することができる。例えば、目的物〔I〕において、 R^2 又は R^3 がカルボキシ低級アルコキシ基置換アリール基で置換されたアルキル基の化合物は、 R^2 又は R^3 が低級アルコシカルボニル低級アルコキシ置換アリール基で置換されたアルキル基である対応化合物を加水分解することにより得ることができる。

【0035】上記各反応において、化合物〔I I〕又は化合物〔I I I〕は、そのまま、又はその塩のいずれの形ででも使用することができ、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、シュウ酸塩、硫酸塩、トリフルオロ酢酸塩等を好適に用いることができる。

【0036】また、本発明のフェノール誘導体〔I-A〕のうち、 W が酸素原子又は硫黄原子である化合物は、上記と同様にして、化合物〔I I〕又はその塩とホスゲン、トリホスゲン又はチオホスゲンとを反応させ、次いで一般式〔I I I-A〕

【0037】

【化13】

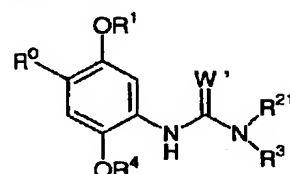


〔I I I-A〕

【0038】(式中、 R^{21} 及び R^3 は前記と同一意味を有する。)で示される化合物又はその塩と反応させ、得られる一般式〔I V-A〕

【0039】

【化14】



〔I V-A〕

【0040】(式中、 R^0 、 R^1 、 W' 、 R^{21} 、 R^3 及び R^4 は前記と同一意味を有する。)で示される化合物の保護基を除去することにより製造することができる。

【0041】また W が NR^5 であるフェノール誘導体〔I〕は、 W が硫黄原子のフェノール誘導体〔I〕と一般式

【0042】

【化15】

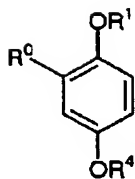


【0043】(式中、 R^5 は前記と同一意味を有する。)で示される化合物と反応させることにより製造することができる。

【0044】なお、本発明の原料化合物〔I I〕は一般式〔V〕

【0045】

【化16】



〔V〕

【0046】(式中、 R^0 、 R^1 及び R^4 は前記と同一意味を有する。)で示される化合物をアジド化後還元することにより製造することができる。

【0047】また化合物〔III〕(又は〔III-A〕)は、例えば一般式〔VI〕

【0048】

〔化17〕



【0049】(但し、 Z はアミノ基の保護基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。)で示される化合物と一般式〔VII〕

【0050】

〔化18〕

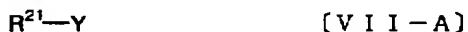


【0051】(但し、 Y はハロゲン原子を表し、 R^2 は前記と同一意味を有する。)

(又は〔VII-A〕)

【0052】

〔化19〕



【0053】(但し、 Y 及び R^{21} は前記と同一意味を有する。)で示される化合物を反応させた後、保護基を除去して製することができる。

【0054】本明細書中において、アルキル基としては炭素数1~20、とりわけ炭素数1~10、なかでも炭素数1~6のものがあげられ、低級アルキル基としては、炭素数1~6、好ましくは炭素数1~4のものがあげられ、低級アルコキシ基としては炭素数1~6、好ましくは炭素数1~4のものがあげられ、低級アルキリデン基としては、炭素数1~6、好ましくは炭素数1~4のものがあげられる。

【0055】また、炭素数1~6のアルキル基としては、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル基等があげられ、炭素数1~6のアルコキシ基とし

てはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、*tert*-ブトキシ基等があげられ、炭素数1~6のアルキリデン基としてはメチリデン、エチリデン、プロピリデン、ブチリデン、イソブチリデン基等があげられる。

【0056】

【実施例】

実施例1

(1) ホスゲンのジクロロメタン溶液(2.9M)5.1mlのジクロロメタン10ml溶液を-78℃に冷却し、(2-アミノ-4-メトキシフェノキシ)メトキシメタン1.8g及びトリエチルアミン4.2mlのジクロロメタン10ml溶液を滴下した後、0℃まで昇温し、溶媒を減圧留去する。残査にジクロロメタン30mlを加え溶液とし、室温下2-(4-エトキシカルボニルメトキシフェニル)エチルアミン塩酸塩2.6g及びトリエチルアミン4.2mlのジクロロメタン20ml溶液を滴下し、更に、1時間攪拌する。反応液を洗浄、乾燥後、溶媒を減圧留去し、残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒;クロロホルム:酢酸エチル=9:1)で精製して{2-[3-[2-(4-エトキシカルボニルメトキシフェニル)エチル]ウレイド]-4-メトキシフェノキシ}メトキシメタン3.2gを得る。

【0057】m. p. 99~101℃

(2) 本品3.1gのエタノール40ml溶液に濃塩酸2mlを加え、室温で1時間攪拌する。反応液を濃縮後、水を加えて酢酸エチル抽出し、洗浄、乾燥後、溶媒を留去する。残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒;クロロホルム:酢酸エチル=2:1)精製し、得られた結晶を酢酸エチル-ヘキサン混液から再結晶して2-[3-[2-(4-エトキシカルボニルメトキシフェニル)エチル]ウレイド]-4-メトキシフェノール1.9gを得る。

【0058】m. p. 105~107℃

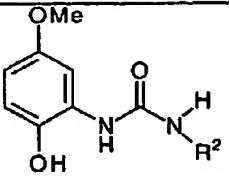
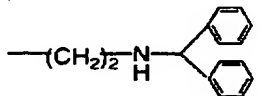
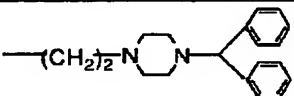
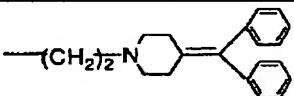
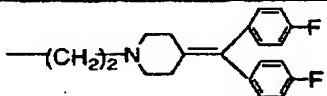
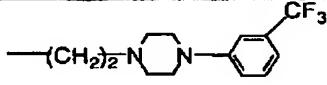
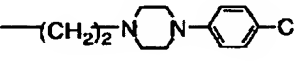
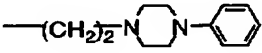
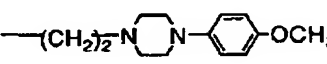
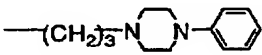
実施例2~21

対応原料化合物を実施例1と同様に処理して下記第1表及び第2表記載化合物を得る。

【0059】

〔表1〕

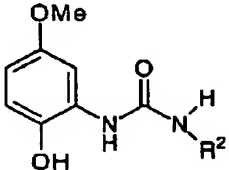
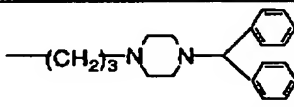
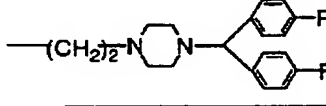
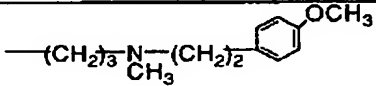
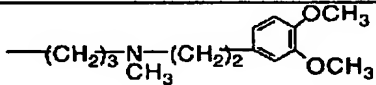
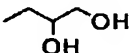
第1表 (その1)

実施例番号		
	R ²	物理恒数等
2		M.P. : 198-201℃ (モノ塩酸塩)
3		M.P. : 200-202℃ (分解) (二塩酸塩)
4		M.P. : 124-127℃
5		M.P. : 128-131℃
6		M.P. : 181-183℃ (二塩酸塩)
7		M.P. : 183-186℃ (二塩酸塩)
8		M.P. : 172-174℃ (二塩酸塩)
9		M.P. : 183-185℃ (二塩酸塩)
10		M.P. : 189-191℃ (二塩酸塩)

【0060】

【表2】

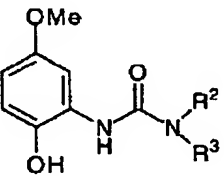
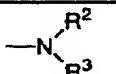
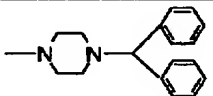
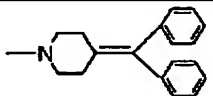
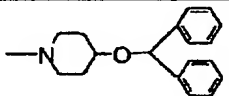
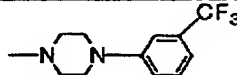
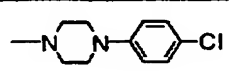
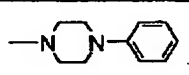
第1表(その2)

実施例番号		
	R ²	物理恒数等
11		M.P.: 181-183℃ (二塩酸塩)
12		M.P.: 203-205℃ (二塩酸塩)
13		M.P.: 185-187℃ (モノ塩酸塩)
14		M.P.: 143-144℃ (モノ塩酸塩)
15		M.P.: 129-130℃

【0061】

【表3】

第2表

実施例番号		
		物理恒数等
16		M.P.: 158-160 °C
17		M.P.: 157-158 °C
18		M.P.: 108-110 °C
19		M.P.: 137-139 °C
20		M.P.: 154-155 °C
21		M.P.: 153-155 °C

【0062】実施例22

実施例1で得られた化合物2、0gのエタノール10ml溶液に85%水酸化カリウム680mgの水10ml溶液を加え、室温で30分間攪拌する。反応液を、氷冷下10%塩酸でpH=3に調整し、析出品をろ取、洗浄、乾燥後、酢酸エチル-ヘキサン混液から再結晶して2-[3-{2-(4-カルボキシメトキシフェニル)エチル}ウレイド]-4-メトキシフェノール1.6gを得る。

【0063】m. p. 150~152°C

参考例1

(1) N-ベンジルオキシカルボニル-2-ヨウ化エチルアミン10.0g、1-フェニルピペラジン5.3g、炭酸カリウム22.6g及びヘキサメチルホスホアミド40mlの混合物を室温で3日間攪拌する。反応液に水を加えて析出品をろ取し、洗浄後、乾燥して、N-ベンジルオキシカルボニル-2-(1-フェニルピペラジン-4-イル)エチルアミン7.9gを得る。

【0064】m. p. 116~118°C

(2) 本品7.0gを33%臭化水素-酢酸溶液100mlに溶解し、室温で5時間攪拌する。反応液に水を加

えて、エーテルで洗浄後、炭酸カリウムでアルカリ性にしてクロロホルムで抽出し、乾燥、溶媒留去して2-(1-フェニルピペラジン-4-イル)エチルアミン4.0gを油状物として得る。

【0065】参考例2

(1) N-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン3.7g、臭化ジフェニルメタン2.5g、炭酸カリウム6.9g及びヘキサメチルホスホアミド20mlの混合物を40~50°Cで4時間攪拌する。冷後水を加えてエーテル抽出し、洗浄、乾燥後溶媒を留去し、析出品にヘキサンを加えてろ取して、4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-ジフェニルメチルピペラジンを2.5g得る。

【0066】m. p. 129~131°C

(2) 本品5.0gを26%塩化水素-ジオキサン溶液20mlに溶かし、室温で30分間攪拌する。溶媒を留去し、10%炭酸カリウム水溶液を加えた後酢酸エチルで抽出する。洗浄、乾燥後、溶媒を留去し、析出品にヘキサンを加えてろ取し、1-ジフェニルメチルピペラジン3.1g得る。

【0067】m. p. 73~75°C

参考例3

(1) 4-エトキシカルボニルピペリジン15.72gのテトラヒドロフラン100ml溶液に氷冷下、二炭酸ジ-tert-ブチル21.83gのテトラヒドロフラン20ml溶液を滴下した後、室温で1時間攪拌する。テトラヒドロフランを留去した後、水を加えて酢酸エチル抽出し、洗浄、乾燥後、溶媒を留去して1-tert-ブトキシカルボニル-4-エトキシカルボニルピペリジン24.35gを油状物として得る。

【0068】IR (film) ν_{\max} : 1735 cm^{-1} , 1695 cm^{-1}

(2) ブロモベンゼン9.48g、マグネシウム2.41g及びテトラヒドロフラン40mlから調製したグリニャール試薬に、氷冷下1-tert-ブトキシカルボニル-4-エトキシカルボニルピペリジン7.72gのトルエン30ml溶液を滴下し、室温で30分間、ついで50℃で1時間攪拌する。反応終了後、氷冷下に5%塩酸100mlを滴下し、酢酸エチル抽出する。抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去し、析出晶を酢酸エチル-メタノール混液から再結晶して4-ジフェニルヒドロキシメチル-1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン9.41gを得る。

【0069】m. p. 185~188℃

(3) 本品5.00gに26%塩化水素-ジオキサン溶液50mlを加え、室温で終夜攪拌する。反応後、溶媒を留去し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性にし、クロロホルム抽出する。抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去して4-ジフェニルメチレンピペリジン3.46gを得る。

【0070】IR (KBr) ν_{\max} : 3680 cm^{-1} , 1595 cm^{-1}

参考例4

対応原料化合物を参考例3と同様に処理して4-ビス(4-フルオロフェニル)メチレンピペリジンを得る。

【0071】m. p. 117~121℃

参考例5

(1) 4, 4'-ジフルオロベンゾフェノンのエタノール200ml溶液に氷冷下水素化ホウ素ナトリウム2.17gを加え、室温で45分間攪拌する。反応後、氷冷下に10%塩酸30mlを滴下後、エタノールを留去し、エーテル抽出する。抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去し、残渣をヘキサンから再結晶してビス(4-フルオロフェニル)メタノールを18.67gを得る。

【0072】m. p. 40~42℃

(2) 本品13.21g、チオニルクロライド26.9ml及びクロロホルム60mlの混合物を2時間加熱還流後、溶媒及び過剰のチオニルクロライドを減圧留去す

る。残渣をクロロホルム100mlに溶かし、氷冷下ピペラジンのクロロホルム500ml溶液に滴下する。終夜加熱還流後、洗浄、乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒; クロロホルム: メタノール=9:1)精製して、1-[ビス(4-フルオロフェニル)メチル]ピペラジン16.28gを得る。

【0073】m. p. 82~87℃

参考例6

(1) 2-(4-メトキシフェニル)エチルアミン12.5g、炭酸水素ナトリウム9.9g、水20ml及びテトラヒドロフラン100mlの混合物に氷冷下ベンジルオキシカルボニルクロライド18.28gを滴下する。同温で30分間、室温で2時間攪拌した後、反応液に酢酸エチル及び飽和食塩水を加えて有機層を分取する。有機層を洗浄、乾燥後、溶媒留去し、残渣をヘキサンで結晶化し、N-ベンジルオキシカルボニル-2-(4-メトキシフェニル)エチルアミン17.7gを得る。

【0074】m. p. 88~89℃

(2) 本品17gのジメチルホルムアミド100ml溶液に、氷冷下水素化ナトリウム(62.5%)2.83gを加え、20分間攪拌する。同温でヨウ化メチル11gを加え、室温で2時間攪拌する。反応液に酢酸エチルを加え、洗浄、乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル=3:1)精製して、N-ベンジルオキシカルボニル-N-メチル-2-(4-メトキシフェニル)エチルアミン13.8gを油状物として得る。

【0075】IR (Film) ν_{\max} : 1700, 1615, 1585 cm^{-1}

(3) 本品13.5gのメタノール100ml溶液にパラジウム-黒0.3gを加え、常温常圧で4時間接触還元する。反応後触媒をろ去し、ろ液を濃縮することによりN-メチル-2-(4-メトキシフェニル)エチルアミン6.9gを油状物として得る。

【0076】参考例7

対応原料化合物と2-(3, 4-ジメトキシフェニル)エチルアミンを参考例6と同様に処理してN-メチル-2-(3, 4-ジメトキシフェニル)エチルアミンを得る。

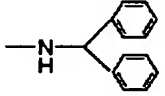
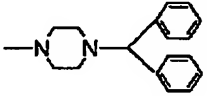
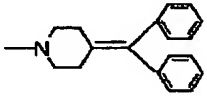
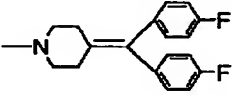
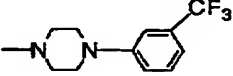
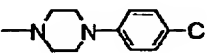
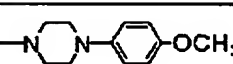
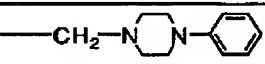
【0077】参考例8~19

対応原料化合物とN-ベンジルオキシカルボニル-2-ヨウ化エチルアミン等を参考例1と同様に処理して下記第3表記載化合物を得る。

【0078】

【表4】

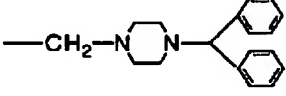
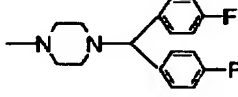
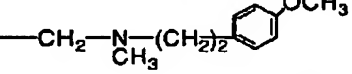
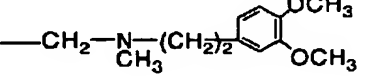
第3表 (その1)

参考 例 番 号	$\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{R}^6$	
	R^6	物理恒数等
8		Syrup
9		Syrup
10		Syrup
11		Syrup
12		Syrup
13		M.P. : 79-81 °C
14		M.P. : >200 °C (三塩酸塩)
15		M.P. : >200 °C (三塩酸塩)

【0079】

【表5】

第3表 (その2)

参考 例 番 号	$\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{R}^6$	
	R^6	物理恒数等
16		M.P. : >200 °C (三塩酸塩)
17		Syrup
18		Syrup
19		Syrup

【0080】参考例20

(1) 4-ピペリドン塩酸塩 15.36g のテトラヒド

ロフラン100ml懸濁液に二炭酸ジ-tert-ブチル21.8gを加え、氷冷下トリエチルアミン13.9mlを滴下する。室温で終夜攪拌後、テトラヒドロフランを留去する。水を加えて酢酸エチル抽出し、洗浄、乾燥後、溶媒を留去し、析出品にヘキサンを加えてろ取することにより1-tert-ブトキシカルボニル-4-ヒドキシビペリジン14.51g得る。

【0081】m. p. 72~74℃

(2) 本品9.00gのテトラヒドロフラン100ml溶液に氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム1.71gのメタノール20ml溶液を滴下する。30分間攪拌後、5%塩酸35mlを滴下する。テトラヒドロフラン及びメタノールを留去後、酢酸エチル抽出する。抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:クロロホルム:メタノール=9:1)で精製し、ヘキサンで結晶化することにより1-tert-ブトキシカルボニル-4-ヒドキシビペリジン7.93g得る。

【0082】m. p. 61~65℃

(3) 62%水素化ナトリウムのジメチルホルムアミド50ml懸濁液に氷冷下、本品4.00gのジメチルホルムアミド20ml溶液を滴下し、室温で1.5時間攪拌する。再び氷冷し、臭化ジフェニルメタン5.40gのジメチルホルムアミド20ml溶液を滴下し、室温で終夜攪拌する。溶媒を減圧留去し、残渣に水を加えて酢酸エチル抽出する。抽出液を洗浄、乾燥後溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し1-tert-ブトキシカルボニル-4-ジフェニルメトキシビペリジン4.15gを油状物として得る。

【0083】(4) 本品4.04gのジオキサン25ml溶液に26%塩化水素-ジオキサン溶液25mlを加え、室温で30分間攪拌する。溶媒を留去し、残渣に飽和炭化水素ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性にし、クロロホルム抽出する。抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去し、4-ジフェニルメトキシビペリジン2.86gを油状物として得る。

【0084】参考例21

(1) チラミン塩酸塩25g、炭酸水素ナトリウム36g、水200ml及び酢酸エチル200mlの混合物を氷冷し、カルボベンゾイルクロライド24.6gを滴下する。室温で20時間攪拌後、有機層を分離し、洗浄、乾燥後、溶媒を留去し、ヘキサンで結晶化することにより4-[2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)エチル]フェノール31gを得る。

【0085】m. p. 94~97℃

(2) 62%水素化ナトリウム850mgのジメチルホルムアミド20ml懸濁液に氷冷下、4-[2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)エチル]フェノール5.4gを少量ずつ加え、室温で30分間攪拌する。ブromo酢酸エチル2.2mlを滴下し、室温で2時間攪拌後、水を加えエーテル抽出する。抽出液を洗浄、乾燥後、溶媒を留去し、結晶性残渣を酢酸エチル-ヘキサン混液から再結晶することによりN-ベンジルオキシカルボニル-2-(4-エトキシカルボニルメトキシフェニル)エチルアミン4.9gを得る。

【0086】m. p. 69~71℃

(3) 本品4.5gのエタノール50ml溶液に10%パラジウム炭素500mg及び濃塩酸1.1mlを加え、常温常圧で1.5時間接触還元する。反応後、触媒をろ去し、ろ液を濃縮して、析出品にエーテルを加えてろ取することにより2-(4-エトキシカルボニルメトキシフェニル)エチルアミン塩酸塩2.8gを得る。

【0087】m. p. 157~159℃

【0088】

【発明の効果】本発明のフェノール誘導体〔I〕またはその薬理的に許容する塩は、優れた脂質過酸化抑制作用、マクロファージ泡沫化抑制作用、酸化LDL生成抑制作用、ACAT阻害作用、マウス抗酸化作用、再灌流誘発不整脈抑制作用等を有することから、心筋梗塞や脳梗塞などの虚血性疾患、動脈硬化、炎症などの予防または治療薬として有用である。また本発明の目的物は、毒性も低く、医薬品化合物として使用する場合、高い安全性を有する。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/495	ADS		A 6 1 K 31/495	ADS
C 0 7 C 273/02		9451-4H	C 0 7 C 273/02	
277/08		9451-4H	277/08	
279/18		9451-4H	279/18	
335/18		7106-4H	335/18	
C 0 7 D 211/46			C 0 7 D 211/46	
211/70			211/70	
295/14			295/14	A

(72)発明者 窪田 均
兵庫県川辺郡猪名川町白金3-39-6

(72)発明者 齋藤 敬子
埼玉県浦和市円正寺166番地2

